

**Title:**

**2-AMINO-BICYCLO[3.1.0]HEXANE-2,6-DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES  
AND THEIR PRODUCTION**

**Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To readily obtain the subject compound useful as a ligand for a metabotropic glutamate receptor of group II in high yield in a diastereomeric and enantiomeric purity by using a specific intermediate. **SOLUTION:** The carbonyl group of a compound of formula I ( $R''$  and  $R'''$  are each benzyl or a lower alkyl) is reduced to a hydroxyl group to give a compound of formula II or III. If desired, the compound of formula II is alkylated, alkenylated or benzylated, the azido group is reduced to an amino group and the ester group is hydrolysed. The double bond of the obtained compound is hydrogenated using, if desired, a tritium gas to give a compound of formula IV ( $R1$  is hydrogen, a lower alkoxy, a lower alkenyloxy, benzyloxy, H or the like;  $R11$  is H, a deuterium atom, a tritium atom or the like;  $R2$  is H or the like). As a result, a compound useful for suppression of a neurological symptom and a psychiatric disease is provided.

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-086597

(43)Date of publication of application : 28.03.2000

(51)Int.Cl.

C07C227/16  
 A61K 31/00  
 A61K 31/196  
 C07C229/50  
 C07C247/14  
 // C07M 5:00  
 C07M 9:00

(21)Application number : 11-244167

(71)Applicant : F HOFFMANN LA ROCHE AG

(22)Date of filing : 31.08.1999

(72)Inventor : ADAM GEO  
 HUGUENIN-VIRCHAUX PHILIPPE N  
 MUTEL VINCENT  
 STADLER HEINZ  
 WOLTERING THOMAS JOHANNES

(30)Priority

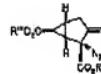
Priority number : 98 98116670 Priority date : 03.09.1998 Priority country : EP

## (54) 2-AMINO-BICYCLO[3.1.0]HEXANE-2,6-DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES AND THEIR PRODUCTION

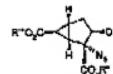
## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To readily obtain the subject compound useful as a ligand for a metabotropic glutamate receptor of group II in high yield in a diastereomeric and enantiomeric purity by using a specific intermediate.

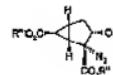
SOLUTION: The carbonyl group of a compound of formula I ( $R''$  and  $R'''$  are each benzyl or a lower alkyl) is reduced to a hydroxyl group to give a compound of formula II or III. If desired, the compound of formula II is alkylated, alkenylated or benzylated, the azido group is reduced to an amino group and the ester group is hydrolysed. The double bond of the obtained compound is hydrogenated using, if desired, a tritium gas to give a compound of formula IV ( $R1$  is hydroxyl, a lower alkoxy, a lower alkenyloxy, benzylxy, H or the like;  $R11$  is H, a deuterium atom, a tritium atom or the like;  $R2$  is H or the like). As a result, a compound useful for suppression of a neurological symptom and a psychiatric disease is provided.



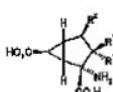
I



II



III



IV

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-86597

(P2000-86597A)

(43)公開日 平成12年3月28日 (2000.3.28)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>C 07 C 227/16  
A 61 K 31/00  
31/196  
C 07 C 229/50  
247/14

識別記号

6 2 5

F I

C 07 C 227/16  
A 61 K 31/00  
31/196  
C 07 C 229/50  
247/14

テマコード(参考)

6 2 5

審査請求 有 請求項の数12 O L (全 23 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平11-244167

(71)出願人 591003013

エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーダー  
F. HOFFMANN-LA ROCHE  
E AKTIENGESELLSCHAFTT  
スイス・シーエイデ-4070バーゼル・グレ  
ンツアーヘルストラツセ124

(72)発明者 ゲオ・アダム

ドイツ連邦共和国、デー-79650 ショッ  
ブハイム、ウンター・シュタルテンシュト  
ラー-セ 8

(74)代理人 100078662

弁理士 津国 敏 (外1名)

最終頁に続く

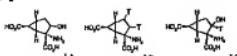
(54)【発明の名称】 2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体類及びそれらの製  
造方法

(57)【要約】

【課題】 グループIIのメタボトロピックグルタメート  
レセプタに対する新規なリガンド、及びその製造方法の  
提供。

【解決手段】 次式

【化36】

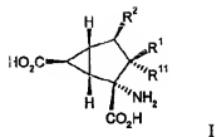


で表わせる化合物、及びその化合物の新規な製造方法。

【特許請求の範囲】

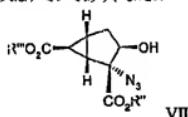
【請求項1】 式 I

【化1】



I

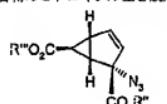
(式中、R<sup>1</sup>は、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、ベンジルオキシ、水素、重水素又は三重水素であり、R<sup>11</sup>は、水素、重水素もしくは場合により三重水素、ヒドロキシ又はアミノであり、またR



VII

(式中、R<sup>1</sup>、'及びR<sup>11</sup>は、互いに独立してベンジル又は低級アルキルである)の化合物のヒドロキシル基に還元し、かつ所望により、

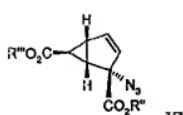
式VII又はXの化合物のヒドロキシル基を脱離基に交換



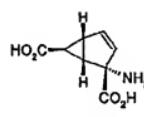
XXVI 又は

(式中、R<sup>1</sup>、'及びR<sup>11</sup>は、互いに独立してベンジル又は低級アルキルである)の化合物とし、並びに、所望により、

b) 式VIIの化合物を、アルキル化、アルケニル化、又はベンジル化し、及び



XXVI 又は



I-10

(式中、R<sup>1</sup>、'及びR<sup>11</sup>は、互いに独立してベンジル又は低級アルキルである)の化合物の二重結合を三重水素ガスを用いて水素添加すること、を含んでなる製造方法。

【請求項2】 脱離基が、トリフルオロメチルスルホン酸エチル基である、請求項1に記載の方法。

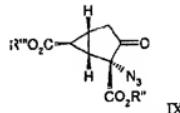
【請求項3】 請求項1の式Iに従う、式I-A

【化6】

2は、水素もしくは場合により三重水素であり、あるいはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、結合を形成する)を有する化合物の製造方法であって、

a) 式IX

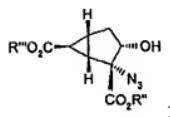
【化2】



IX

の化合物のカルボニル基を、式VII又は式X

【化3】

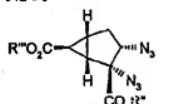


X

し、及び、

- 1) この基を除去して式XXVIの化合物を得るか、又は
- 2) 前記脱離基をアジドにより置換して式XXVII

【化4】



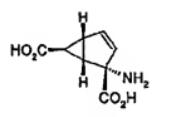
XXVII

c) アジド基をアミノ基に還元し、及び

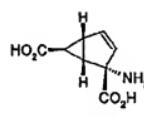
d) エステル基を加水分解し、及び所望により、

e) 式XXVI又はI-10

【化5】



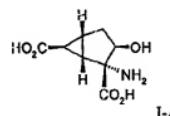
XXVI 又は



I-10

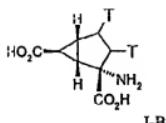
を有する化合物。

【請求項4】 請求項1の式Iに従う、式I-B



I-A

【化7】

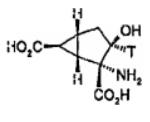


I-B

(式中、Tは三重水素である)を有する化合物。

【請求項5】 請求項1の式Iに従う、式I-C

【化8】

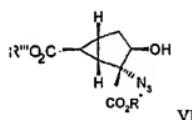


I-C

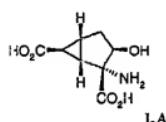
(式中、Tは三重水素である)を有する化合物。

【請求項6】 式VII

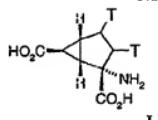
【化9】



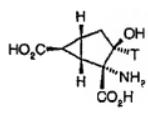
VII



I-A



I-B

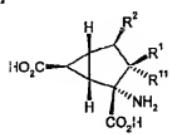


I-C

【0003】の化合物、及び一般式

【0004】

【化11】



I

【0005】式中、Tは、三重水素であり、R1は、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、ベンジルオキシ、水素、重水素又は三重水素であり、R11は、水素、重水素もしくは場合により三重水素、ヒドロキシ又はアミノであり、またR2は、水素もしくは場合により三重水素であり、あるいはR1及びR2は、結合を形成する、を有する化合物の新規製造方法に関するものである。

(式中、R1'及びR2'は、互いに独立してベンジル又は低級アルキルである)を有する化合物。

【請求項7】 請求項1に記載の方法又は均等な方法により製造される、式I-A、I-B又はI-Cの化合物。

【請求項8】 新規構造についての化学的ライブラリー探索のための結合アッセイにおける放射性リガンドとしての、請求項4又は5に記載の式I-B又は式I-Cの化合物の使用。

【請求項9】 ヒト疾患の動物モデルにおける概念研究の試験のための、請求項3に記載の式I-Aの化合物の使用。

【請求項10】 病気の制御又は予防における請求項3に記載の式I-Aの化合物の使用。

【請求項11】 急性又は慢性的神経症状及び精神医学的疾患の制御又は予防のための医薬製造のための請求項3に記載の式I-Aの化合物の使用。

【請求項12】 請求項1に記載の式Iの化合物の製造用中間体としての、請求項6に記載の式VIIの化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、式

【0002】

【化10】

【0006】

【従来の技術】 一般式Iの化合物は、グループIIのメタボトロピックグルタメートレセプタに対するリガンドである。中枢神経系(CNS)においては、刺激伝達はニューロンにより送り出される神経伝達体の神経レセプタとの相互作用により行われる。 CNSにおける最もふつうに生じる神経伝達体であるレーベルタミン酸は、多くの生理学的プロセスにおいて重要な役割を演じる。グルタメート依存性刺激レセプタは、二つの主要な群に分けられる。第一の主要な群は、リガンド-制御イオンチャネルを形成する。メタボトロピックグルタメートレセプタ(mGluR)は、第二の主要な群に属し、更にG-タンパク質-結合レセプタの族に属する。

【0007】 現在は、これらのmGluRの異なる8種の構成員が知られており、これらのいくつかは更にサブタイプを有している。構造的パラメータ、異なる第二のメッセージジャー信号経路及び低分子量化合物質に対する異なる親和性に基づけば、これらの8種のレセプタは、

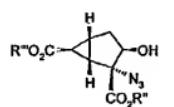
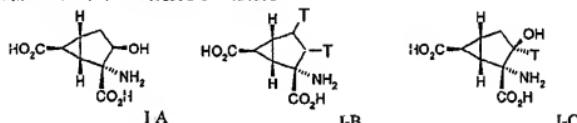
3種の下位群に分割され得る:  $mG1uR1$  及び  $mG1uR5$  は、グループIに属し、 $mG1uR2$  及び  $mG1uR3$  はグループIIに属し、また  $mG1uR4$ 、 $mG1uR6$ 、 $mG1uR7$  及び  $mG1uR8$  はグループIIに属する。

【0008】一般的に、これらのレセプタは、グルタメートの前シナプス的放出、及びグルタメート効起に対するニューロン細胞の後シナプス的態度を調節する機能を有する。メタボロッピックグルタメートレセプタは、急性及び慢性神経症状及び精神医学的疾患の治療のために有用である。

100097

【発明が解決しようとする課題】メタボトロピックグルタメートレセプタに対するリガンドは、例えばEP774455に記述されている。それに記述されている化合物は、メタボトロピックグルタメートレセプタ機能の調節剤として有用である。これらの化合物は、本願式1の化合物とは環状分子上の1個又は2個の置換基について異なる。全体的に包括的な化合物についての合成に関する記述は、極めて不確実で漠然としており、またそれは非常に長時間を要する手法によって純粋な異性体に分離されなければならないであろうアステレオマー及び、又はナントオマーハの混合物を導く。

【0010】ここにおいて、驚くべきことに一般式 I の化合物が新規な合成経路によって高収率及び高いジアステレオマー的かつエナンチオマー的純度をもって調製さ



及び VII

【0018】の化合物自体、ラセミ混合物及びそれらの化合物の対応するエンチオマー、ヒト疾患の動物モデルにおける概念研究試験のための式I-Aの化合物の使用、急性又は慢性神経症状及び精神医学的疾患の制御又は予防のための式I-Aの化合物の使用、新規構造についての化学的ライブラリー探索のための結合アッセイにおける放射性リガンドとしての、式I-B及び式I-Cの化合物の使用、並びに式I-A、I-B、I-C及びIのルルバムの製造方法である。

IV-2181

力得ることが見出された。

【0011】この記述において使用される一般的用語の下記の定義は、用語が単独あるいは組み合わせにおいて表れるかを問わずに適用される。

【0012】ここにおいて使用されるように、“低級アルキル”なる用語は、1-6個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、1-ブロピル、n-ブチル、1-ブチル、t-ブチル、ベンチル又はヘキシルを意味する。

【0013】また、“低級アルケニル”なる用語は、“低級アルキル”について記述したものと同じ種類の直鎖又は分枝鎖残基であるが、付加的な多結合を含むものを意味する。

【0014】“脱離基”なる用語は、例えばアイオダイドー、プロマイドー、クロライドー、メタンスルホネートー、トリフルオロメタンスルホネートー基を意味する。

【0015】“ハロゲン”なる用語は、塩素、ヨウ素、フッ素又は溴素を意味する。

〔0016〕本発明の目的は、式VIIの化合物が式I-A及びIの化合物の調製工程における中間体として使用され、ここにおいてR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が互いに独立してベンジル又は低級アルキルである式

10017

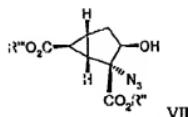
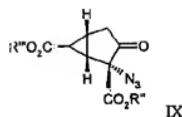
【化12】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、方法は

a) 式

[0020]

【化13】

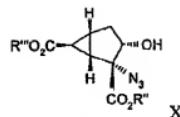


【0021】の化合物のカルボニル基を、式VII及び式

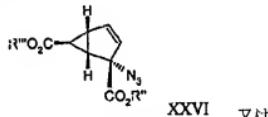
X

【0022】

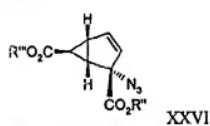
【化14】



【0023】の化合物のヒドロキシル基に還元し、所望により、式VII又はXの化合物のヒドロキシル基を脱離基に変換し、並びに  
 1) この基を切断除去して式XXVIの化合物を得るか、も



【0025】の化合物とし、並びに、所望により、  
 b) 式VIIの化合物を、アルキル化、アルケニル化、又  
 はベンジル化し、及び  
 c) アジド基をアミノ基に還元し、及び



【0027】の化合物の二重結合を三重水素ガスを用いて水素添加すること、を含んでなる。

【0028】

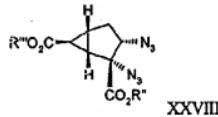
【発明の実施の形態】以下のスキーム1-5は、式I-A、I-B及びI-Cの化合物についての式VIIの出発

しくは

2) 前記脱離基をアジドにより置換して式XXVIII

【0024】

【化15】

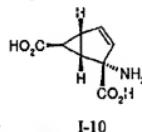


d) エステル基を加水分解し、及び所望により、

e) 式

【0026】

【化16】

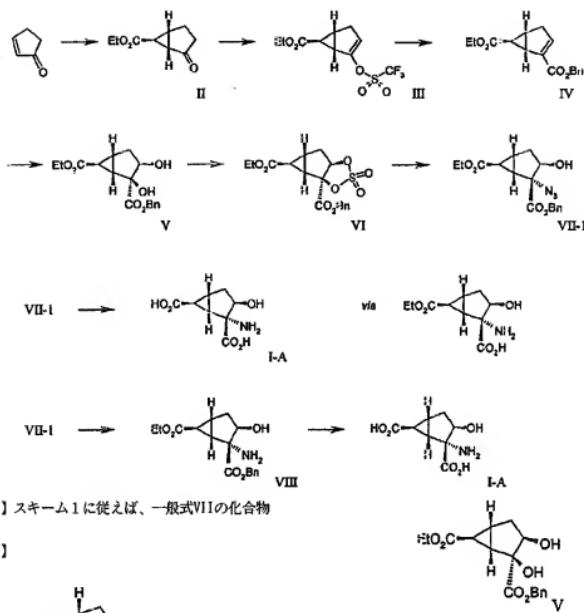


化合物の調製方法並びに式Iの化合物の調製方法を記述する。

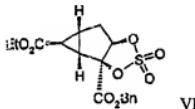
【0029】

【化17】

スキーム 1



【0030】スキーム 1 に従えば、一般式VIIの化合物  
は一般式  
【0031】  
【化18】



【0032】の化合物から、アジド、好ましくはナトリウムアジドと、例えばDMF等の極性非プロトン性溶媒中で約100°Cの温度にて、あるいは例えばアセトン又はテトラヒドロフラン等の水混和性溶媒の水溶液中で約50°Cにて反応させ、次いで形成される酸、好ましくは硫酸との硫酸半エステルを加水分解することにより調製され得る。この種の変換の例は、J. Am. Chem. Soc. 19 88, 110 (22) 7538に見出され得る。

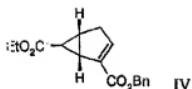
【0033】一般式VIの化合物は、一般式V  
【0034】  
【化19】

【0035】の化合物を、適當な非プロトン性溶媒中で塩化チオニルと反応させ、環状亜硫酸エステルを生じることにより調製され得る。所望により反応は塩基の存在下で行われ得る。次いで環状亜硫酸エステルは、環状硫酸エステルへと酸化される。亜硫酸エステル生成のための好適な溶媒は、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素又はジクロロエタン等の塩素化溶媒である。適當な塩基は、例えば限界されるものではないが、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン等のアミン類から選択され得る。好ましい酸化剤は、例えば触媒量の三塩化アルミニウム等のルテニウム塩の存在下における過ヨウ素酸ナトリウムである。酸化は、好ましくは四塩化炭素、アセトニトリル及び水を2対2対3の割合で含む溶媒混合物中で行われる。

【0036】環状硫酸エステルの調製手法は、USS 21143に見出される。

【0037】一般式Vの化合物は、一般式

【0038】  
【化20】

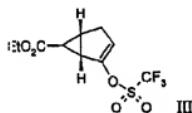


【0039】の化合物に対する不斉シス-ヒドロキシル化 (Sharpless AD) 反応を行うことにより調製され得る。この反応は、4種の可能性ある異性体 (エナンチオマーの2種のジアステレオ異性体の対) の内から一般式 V の化合物の1種の所望の異性体の選択的調製を可能とする。不斉シス-ヒドロキシル化反応の使用例は、例えば、J. Org. Chem. 1996, 61 (8) 2582-2583及び Tetrahedron: Asymmetry 1993, 4(1), 133-141に見出される。

【0040】一般式IVの化合物は、一般式

【0041】

【化21】



【0042】の化合物から、アルコール

R'''-OH

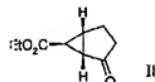
式中、R''' は、ベンジル又は低級アルキルである、の存在下における遷移金属触媒-1酸化炭素挿入によって調製され得る。

【0043】該反応は、溶媒としてのR'''-OH、又は化学量論的量 (1乃至2当量) のR'''-OHの存在を伴った、例えばテトラヒドロフラン又はDMF等の非プロトン性溶媒中で行われる。好ましい遷移金属は、例えば、パラジウム (II) - 酢酸塩等の塩の形態のパラジウム又は、例えばテラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム等のパラジウム (0) 化合物である。この種のC=O挿入の例は、J. Org. Chem. 1992, 57, 5979に見出される。

【0044】一般式IIIの化合物は、この分野で既知の方法により、一般式

【0045】

【化22】



【0046】のカルボニル化合物を、N-フェニル-ビ

ス (トリフルオロメタンスルホンイミド) 又は無水トリフルオロメタンスルホン酸の存在下で、塩基と反応させることにより調製され得る。塩基は、例えば2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン等の立体的障害アミン、又はジイソプロピルアミド等のアミドから選択され得る。該反応は、-78°Cと+20°Cの間の温度にて行われ得る。アミン塩基の場合、溶媒は、例えばジクロロメタン、クロロホルム又は1, 2-ジクロロエタン等の塩素化溶媒の種から選択され得る。アミド塩基の場合には、溶媒は、例えばジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン等のエーテル類の種から選択され得る。

【0047】ビニル-トリフルオロメタンスルホネートの調製のための一般的な方法は、J. Org. Chem. 1992, 57, 5979に見出される。

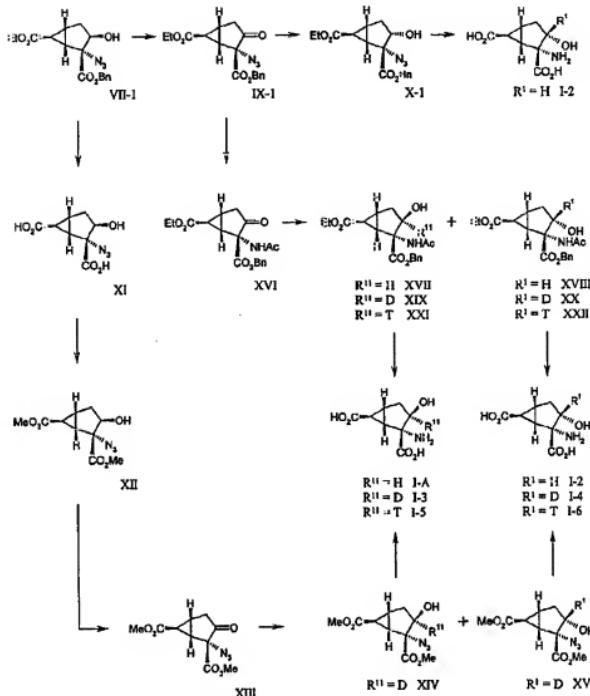
【0048】本発明に従えば、R<sup>2</sup>が水素であり、R<sup>1</sup>及びR<sup>11</sup>が上記の意味を有する一般式 I の化合物は、一般式VIIの化合物におけるアジド基を、アミノ基に還元することによって一般式VIIの化合物を得、一般式VIIIの化合物のエスチル基を加水分解することによってカルボン酸を得ることにより調製され得る。最初にエスチルを切断してカルボン酸として一般式XIの化合物を得 (スキーム2参照)、次いでアジド基をアミノ基に還元することも可能である。アジドのアミンへの還元のための実際の方法は、例えばニッケル、白金又はパラジウム等の遷移金属触媒の存在下における触媒的水素添加である (例えば、Org. Syntheses, Coll. Vol. V, 1973, 586参照)。他の好適な方法は、J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1986, 409に記述されるように、例えばテトラヒドロフラン等のエーテルの水性溶液中のトリフェニルホスフィン等のホスフィン類を使用するアジドのスタウジング (Staudinger) 型還元である。アジドのアミンへの還元のための更に他の方法は、ACS Symp. Ser. 1996, 641 (有機合成における還元: Reduction in Organic Synthesis), 153-166に示されるような例えばリチウムアミンボロヒドリド等の金属水素化物、又はChem. Ind. (London) 1987, 764に示されるような例えば塩化ニッケル (I) 六水和物等の遷移金属の存在下でのナトリウムボロヒドリドを用いる処理である。

【0049】エスチル基の切断は、当業者に既知の方法、例えば周囲温度又は昇温下での酸又は塩基水溶液を用いる出発エスチルの処理によるか、ニッケル、白金又はパラジウム等の遷移金属触媒の存在下で水素を用いる触媒的水素添加に感受性のエスチル (例えば、ベンジルエスチル等) の切断を使用して行われ得る。

【0050】

【化23】

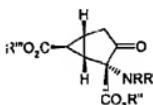
スキーム 2



【0051】スキーム2によれば、一般式Iの化合物は、残基R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>がスキーム2に示されるような下記の一般式の化合物、

【0052】

【化24】



【0053】を、例えばナトリウム-ホウ化水素、リチウム-ホウ化水素、ナトリウム-ホウ化二重水素、リチウム-ホウ化二重水素、ナトリウム-ホウ化三重水素及びリチウム-トリメトキシボロ三重水素等の還元剤を用いて、三塩化セリウムの存在又は不在下で還元すること

により調製することもできる。該反応は、例えばメタノール又はエタノール等のアルコール、及びジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン等のエーテル等のプロトン性溶媒の溶媒混合物中において、-78°Cと+30°Cとの間の温度において行われる。例えば、J. Org. Chem. 1988, 53, 1581に記述されるようにチオ酢酸を用いた処理によるIXとXVIの示された反応例のように、溶媒組成の変化、温度、還元剤、三塩化セリウムの使用、及びケトンへの還元に先行するアジドのN-アシルアミノ基への変換は、当該者に、R<sup>1</sup>がヒドロキシを表し、R<sup>11</sup>が水素、二重水素又は三重水素を表し、またR<sup>2</sup>が水素を表す一般式Iの化合物の所望のジアステロ異性体を得ることを許容とする。

【0054】還元剤の使用についての包括的な概観は、Larock, Comprehensive Organic Transformation, Verlag Chemie 1989, 527に見出され得る。

【0055】一般式IXの化合物は、一般式VIIの化合物の酸化により調製され得る。該反応は、例え、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタン等の塩素化溶媒中において行われる。好適な酸化剤は、例え、PDCもしくはPCC等のクロム酸誘導体、又はIBXもしくはデスマーチン試薬等の過原子価ヨウ素化合物である。反応は、好ましくは-20°Cと+30°Cとの間の温

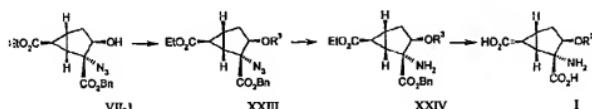
度において、不活性雰囲気下で行われる。

【0056】上記試薬を使用する酸化についての包括的概観は、Larock, Comprehensive Organic Transformation, Verlag Chemie 1989, 527に見出され得る。

【0057】

【化25】

スキーム3



【0058】スキーム3によれば、R<sup>3</sup>が低級アルキル(I-7及びI-8)、低級アルケニル(I-9)又はベンジル(I-10)である一般式IのO-アルキル化化合物は、化合物I-Aの調製について上述された方法により、一般式XXIII(R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub>)を有するXXIII-1; R<sup>3</sup>=アリルを有するXXIII-2; 及びR<sup>3</sup>=ベンジルを有するXXIII-3)及びXXIV(R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub>)を有するXXIV-1; R<sup>3</sup>=アリルを有するXXIV-2; 及びR<sup>3</sup>=ベンジルを有するXXIV-3)から調製され得る。

【0059】R<sup>3</sup>が低級アルキル、低級アルケニル又はベンジルを表す一般式XXIIIの化合物は、一般式VII-1の化合物を、R<sup>3</sup>が低級アルキル、低級アルケニル又はベンジルを表す一般式

【0060】

【化26】



【0061】のトリクロローアセトイミドートと、非プロトン性溶媒中、酸の存在下で反応させることにより調製され得る。

【0062】触媒量をもって好適に使用される酸は、トリフルオロメタンスルホン酸又はトリフルオロ酢酸等のブレンステッド酸、あるいはトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート又は三フッ化ホウ素-エーテート等のルイス酸であり得る。好適な溶媒は、好ましくはジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン等のエーテル類のよう非プロトン性溶媒、例え、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタン等の塩素化溶媒、あるいは塩素化溶媒とヘキサンもしくはシクロヘキサン等の炭化水素との混合溶媒中で行われる。該反応は、好ましくは不活性雰囲気下で-50°Cと+50°Cとの間の温度にて行われ得る。

【0063】R<sup>1</sup>が低級アルキル、低級アルケニル又はベンジルを表す一般式VIIの化合物の調製のための他の方法は、一般式VIIの化合物の、R<sup>3</sup>が上記の意味を有す

る一般式

【0064】

【化27】



【0065】のトリフルオロメタンスルホネートを用いる適当な溶媒中における塩基の存在下での処理である。

【0066】該塩基は、限定されるものではないが<sup>2</sup>、6-ジ-tert-ブチル-ビリジン等の立体的障害アミン類の群から選択され得る。該反応は、好ましくはジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン等のエーテル類のよう非プロトン性溶媒、例え、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタン等の塩素化溶媒、あるいは塩素化溶媒とヘキサンもしくはシクロヘキサン等の炭化水素との混合溶媒中で行われる。該反応は、好ましくは不活性雰囲気下で-50°Cと+50°Cとの間の温度にて行われ得る。

【0067】R<sup>3</sup>が低級アルキル、低級アルケニル又はベンジルを表す一般式XXIIIの化合物調製のための更なる方法は、一般式VIIの化合物の、R<sup>3</sup>が上記の意味を有し、Xが脱離基、例え、ヨウ素、臭素、メタンスルホネート及びトリルスルホネートを表す一般式

【0068】

【化28】



【0069】の親電子試薬を用いた適当な溶媒中における塩基の存在下での処理である。該反応は、好ましくは例え、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタン等の塩素化溶媒、又は例え、ジメチルホルムアミド又はN-メチル-ビリジン等のアミド等の極性非プロトン性溶媒中で行われる。該塩基は、限定されるものではないが<sup>2</sup>、6-ジ-tert-ブチル-ビリジン等の立体的障害アミン類の群、あるいは水素化ナトリウム又は水素化ナトリウム等の水素化物型から選択され得る。他の使用可能な塩基は、例え、ナトリウム-ヘキサメチルジ

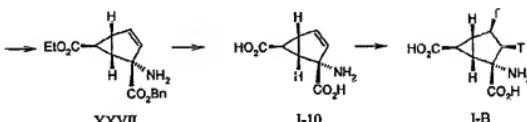
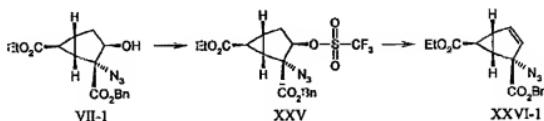
シラジド又はリチウムジソプロピルアミド等のアミド類の群から選択され得る。該反応は、好ましくは不活性雰囲気下で-50°Cと+50°Cとの間の温度にて行われ

得る。

【0070】

【化29】

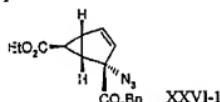
スキーム4



【0071】スキーム4に従えば、R<sup>1</sup>が水素を表し、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が三重水素を表す一般式Iの化合物は、一般式

【0072】

【化30】

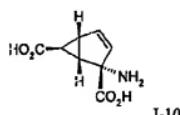


【0073】の化合物を、遷移金属の存在下で水素及び三重水素ガスの混合物により処理することによって調製され得る。所望によりエスチル基は、アジド基の付随する還元に先行してカルボキシレートに変換されてよい。

【0074】一般式

【0075】

【化31】



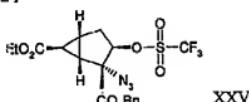
【0076】の化合物は、一般式XXVIの化合物においてアジド基を、上述した試薬及び条件、好ましくは還元剤としてトリメチルホスフィンを用いて還元することにより調製され得る。還元は、好ましくはトリフェニルホスフィンの使用について上述した条件下で行われる。次いで、該エスチル基は上述した方法によりカルボン酸に変

換され得る。更に、所望により該エスチル基はアジド基の還元に先行してカルボキシレートに変換されてもよい。

【0077】一般式XXVIIの化合物は、トリフルオロメタンスルホ酸の陰イオンを、一般式

【0078】

【化32】



【0079】の化合物から、塩基の存在下で除去することにより調製され得る。

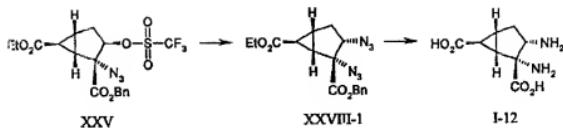
【0080】該反応は、例えはジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン等のエーテル類等の非プロトン性溶媒において、それぞれ20°C乃至35°C(ジエチルエーテル)及び20°C乃至50°C(テトラヒドロフラン)の間の温度にて行われ得る。塩基は、例えはDBU等のアミン塩基から選択されてよい。

【0081】一般式XXVの化合物は、一般式VIIの化合物をトリフルオロメタンスルホニルエスチルに変換することにより調製されてよい。該反応は有機化学における標準的反応であり、Larock, Comprehensive Organic Transformation, Verlag Chemie1989, 360に記述されるようにして行われ得る。

【0082】

【化33】

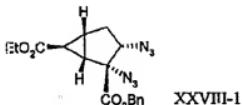
スキーム 5



【0083】スキーム5に従えば、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素を表し、R<sup>3</sup>がアミノを表す一般式の化合物は、一般式

【0084】

【化34】

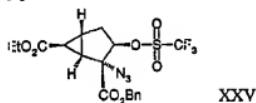


【0085】の化合物から、上述した試薬及び条件を使用してアジド基を還元することにより調製され得る。次いで、エチル基は上述した方法によりカルボン酸に変換され得る。所望により、該エチル基はアジド基の還元に先行してカルボキシレートに変換されてもよい。

【0086】一般式XXVIIIの化合物は、一般式

【0087】

【化35】



【0088】の化合物のトリフルオロメチルスルホニル基を、アジド、好ましくはナトリウムアジドにより例えばDMF等の極性の非プロトン溶媒中において、約60°C乃至100°Cの温度で置換することにより調製され得る。

【0089】式I-Aの化合物は、急性又は慢性の神経症上及び精神医学的疾患の制御又は予防において使用され得る。“Mol. Pharmacology, Vol. 53, 228-233, (1998)”には、ラット脳における選択的グループII代謝回帰的グルタメートレセプタ放射性リガンド、〔3H〕LY354740のインピトロ結合が記述されている。LY354740による阻害は、式I-Aの化合物のグループII選択的競合的拮抗剤と拮抗する(pKB=6.0; Ki=0.1 μM; K<sub>i</sub>R=0.089 μM)。

【0090】

【実施例】以下の例は本発明を制限することなく例示するものである。すべての温度は、摂氏にて与えられている

る。

【0091】例1

(1RS, 5SR, 6RS)-2-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ〔3.1.0〕ヘキサ-2-

-エン-カルボン酸エチルエチル (III)

THF (7.7 mL) 中のジイソプロピルアミン (11.9 4 mL, 8.4, 6 mmol) の溶液に、n-BuLi (4.7, 6 mL, 7.6, 1 mmol, ヘキサン中 1, 6 溶液) を、0

°Cにて滴下添加し、0°Cにて 10 分間攪拌した。-78°Cに冷却後、THF (3.9 mL) 中の (1S, 5R, 6

S)-2-オキソビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-6-カルボン酸エチルエチル (II) (11.9 6 g, 70, 5 mmol) を 25 分で滴下添加した。-78°Cにて 1 時間攪拌を継続し、そこで THF (8.3 mL) 中の N-フェニルオビス(トリフルオロメチルスルホニル)イミン (2.7, 7 g, 7.7, 5 mmol) の溶液を添加し、次いで 23 度にて 90 分間攪拌した。エーテル、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液、食塩水による水性の仕上げ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> による乾燥、減圧下での溶媒除去はオレンジ-褐色のオイルを残し、これをヘキサン/酢酸エチル 9:1 を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、

(1RS, 5SR, 6RS)-2-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ〔3.1.0〕ヘキサ-2-

-エン-カルボン酸エチルエチル (III) (18.4 7 g, 8.7%) を若干褐色のオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.46 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.55 (2H, m), 2.79 (1H, m), 4.15 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.41 (1H, m); MS (EI) 300 (M<sup>+</sup>)

【0092】例2

(1RS, 5SR, 6RS)-ビシクロ〔3.1.0〕ヘキサ-2-エン-2, 6-ジカルボン酸-2-ベンジルエチル 6-エチルエチル (IV)

DMF (1.95 mL) 中の (1RS, 5SR, 6RS)-2-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ〔3.1.0〕ヘキサ-2-エン-カルボン酸エチルエチル (III) (14.48 g, 48, 2 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.26 mg, 1.45 mmol)、PPh<sub>3</sub> (7.60 mg, 2.9 mmol)、ベンジルアルコール (10.0 mL, 96, 5 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (1.3, 5 mL, 96, 5 mmol) の溶液を、CO にて 10 分間攪拌し、次いで CO のバーレーンの下に 23 度にて 5 時間攪拌した。エーテ

ル、1N HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液及び食塩水による水性仕上げに統いて、MgSO<sub>4</sub>による乾燥を行った。減圧下での溶媒除去は暗褐色のオイルを残し、これをヘキサン/酢酸エチル9:1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、(1RS, 5S R, 6RS)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル6-エチルエステル(IV) (10.36g, 75%)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.13 (3H, m), 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 2.25 (1H, m), 2.64 (1H, m), 2.79-2.91 (2H, m), 4.10 (2H, q, J=7.1Hz), 5.18 (1H, d, J=12Hz), 5.24 (1H, d, J=12Hz), 6.58 (1H, bs), 7.30-7.40 (5H, m); MS [EI] 286 (M<sup>+</sup>)

## 【0093】例3

(1S, 2S, 3R, 6S)-2, 6-ジドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (V) tert-ブタノール (140mL) 及びH<sub>2</sub>O (140mL) 中の (1RS, 5SR, 6RS)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2, 6-ジカルボン酸2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (IV) (11.69g, 40.4mmol)、K<sub>2</sub>[OsO<sub>4</sub>(OH)<sub>4</sub>] (9.9mg, 0.27mmol) 及び(DHQD)<sub>2</sub>PHAL (1.05g, 1.35mmol)、K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> (26.6g, 80.8mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11.2g, 80.8mmol) 及びMeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (11.53g, 121.2mmol) の溶液を、4°Cにて24時間激烈しく攪拌した。Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (4.0, 4g) の添加及び23°Cでの30分間の攪拌後、該混合物を水 (300mL) にて希釈し、酢酸エチル (3×300mL) にて抽出した。合わせた有機層を2N NaOH溶液 (200mL) 及び食塩水 (200mL) にて洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥させた。減圧下での溶媒除去は暗褐色固体 (13.51g) を残し、これをヘキサン/酢酸エチル2:1>3:2>1:1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、残渣の出発材料を黄色オイル (3.58g, 31%、6.5%ee) として、望まないジアステロマーのジオールを黄色オイル (1.30g, 10%) として、及び (1S, 2S, 3R, 6S)-2, 3-ジドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (5.91g, 4.5, 7%) を淡黄色固体として得た。後者の物質を酢酸エチル/エーテル/ヘキサンから2回再結晶して、エナンチオマーとして純粋な (1S, 2S, 3R, 6S)-2, 3-ジドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (V) (3.36g, 2.6%, >9.9%ee) を白色状晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (3H, t, J=7.1Hz),

1.80-1.92 (2H, m), 1.99 (1H, m), 2.08 (1H, dd, J=6.9, 2.9Hz), 2.30-2.38 (2H, m), 3.82 (1H, s), 4.10 (2H, q, J=7.1Hz), 5.20 (1H, d, J=12.3Hz), 5.34 (1H, d, J=12.3Hz), 7.36 (5H, bs); MS [ISP] 321 (M<sup>+</sup>); mp 112-114°C;  $\alpha_D^{20}$  -73.35° (c=1.17, CHCl<sub>3</sub>)

## 【0094】例4

(1S, 1aS, 1bS, 4aR, 5aR)-3, 3-ジオキソーテトラヒドロ-2, 4-ジオキサ-6-チア-シクロプロパ[a]ベントレン-1, 1b-ジカルボン酸 1b-ベンジルエステル 1-エチルエステル (VI)

CH<sub>2</sub>C<sub>12</sub> (14mL) 中の、(1S, 2S, 3R, 6S)-2, 3-ジドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (V) (2.66g, 8.32mmol) の溶液に、0°CにてSOC<sub>12</sub> (1.21mL, 1.6, 6.4mmol) を添加し、40°Cにて攪拌を、t<sub>1c</sub> が環状亜硫酸塩の完全な変換を示すまで維持した。溶媒及び過剰NaSC<sub>12</sub>を減圧下で除去し、残留するオイルをCCl<sub>4</sub> (8.3mL)、CH<sub>3</sub>CN (8.3mL) 及びH<sub>2</sub>O (12.5mL) に溶解し、0°Cに冷却した。NaI O<sub>4</sub> (2.67g, 12.5mmol) 及びFeCl<sub>3</sub>水和物 (3.3mg) を添加し、該混合物を23°Cにて30分間攪拌した。エーテル、水及び食塩水による水性の仕上げに統いて、有機相をMgSO<sub>4</sub>と共に攪拌し、スパーテル1杯の活性炭を添加した。珪藻土を通して汎過後、溶媒を減圧下で除去し、退色した粗製の環状スルフルエートを褐色オイル (3.31g) として得た。分析用試料を、ヘキサン/酢酸エチル2:1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて得て、(1S, 1aS, 1bS, 4aR, 5aR)-3, 3-ジオキソーテトラヒドロ-2, 4-ジオキサ-6-チア-シクロプロパ[a]ベントレン-1, 1b-ジカルボン酸 1b-ベンジルエステル 1-エチルエステル (VI) (9.8%) を生じた。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 1.67 (1H, t, J=3.5Hz), 2.28 (1H, m), 2.52-2.62 (3H, m), 4.11 (2H, m), 5.32 (2H, s), 7.38 (5H, s); MS [ISP] 400 (M<sup>+</sup>NH<sub>4</sub><sup>+</sup>);  $\alpha_D^{20}$  -36.08° (c=1.13, CHCl<sub>3</sub>)

## 【0095】例5

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (VII-1)

粗製の環状スルフルエートVIを、アセトン (4.5mL) 及びH<sub>2</sub>O (4.5mL) に溶解し、NaN<sub>3</sub> (720mg 1.1mmol) を添加し、該混合物を50°Cにてt<sub>1c</sub> が環状亜硫酸塩の完全な変換を示すまで攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をエーテル (160mL) 及び水 (4.5

ml) の間で分配し、0°C に冷却し、ここで 20% H<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> (1.3. 5mL) を滴下添加した。該混合物を 23°C にて 3~7 時間激烈に攪拌し、層を分離させ、有機層を飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液及び食塩水にて洗浄し、MgSO<sub>4</sub> にて乾燥させた。溶媒を減圧下で除去後、残留オイル

(2.78g, 9.7%) を、ヘキサン/酢酸エチル (9:1~5:1) を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-ヒドロキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (VII-1) (1.79g, 6.2%) を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.81 (1H, t, J=3.1Hz), 2.04-2.20 (3H, m), 2.25 (1H, dd, J=6.9, 2.9Hz), 2.34 (1H, dd, J=7.3, 3.9Hz), 2.38 (1H, bq, J=9Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1Hz), 5.27 (1H, d, J=12.2Hz), 5.34 (1H, d, J=12.2Hz), 7.36-7.40 (5H, m); MS [ISN] 404 (M+OAc<sup>+</sup>);  $\alpha_D^{20}$  -48.43° (c=1.09, CHCl<sub>3</sub>)

【0096】例6

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アミノ-3-ヒドロキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-A)

HOAc (20mL) 及び H<sub>2</sub>O (5mL) 中の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-ヒドロキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (VI-1-1) (1.55g, 4.49mmol) の溶液を、Pd/C (1.00mg, 10% Pd/C) の存在下で、23°C にて 1~8 時間水素添加した。触媒を汎過により除去し、フィルターキを 50% 酢酸水溶液にて洗浄した。減圧下での溶媒の除去後、ペーパー色の残渣 (10% HCl (5.5mL) 中で 4 時間還流させた)。該溶液を 23°C に冷却し、渾過し、水にて洗浄し、乾燥まで蒸発させた。残留する淡黄色固体を EtOH (4.5mL) 及びプロピレンオキシド (2.4mL) に溶解し、1.5 分間還流し、ここでアミノ酸が沈殿した。23°C に冷却後、生成物を渾過し、エーテルにて洗浄し、乾燥させて、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アミノ-3-ヒドロキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-A) (78.4mg, 8.7%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.87 (1H, t, J=3.1Hz), 2.15-2.26 (3H, m), 2.38 (1H, dd, J=13.0, 7.6Hz), 3.97 (1H, dd, J=8.6, 7.4Hz); MS [ISP] 202 (M<sup>+</sup>H<sup>+</sup>); mp >250°C;  $\alpha_D^{20}$  +7.41° (c=1.01, H<sub>2</sub>O)

【0097】例7

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アミノ-3-ヒドロキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエス

テル (VIII)

MeOH (5.8mL) 及び数滴のクロロホルム中の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-ヒドロキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (VII-1) (2.00mg, 0.58mmol) の溶液に、0°C にてアセトン (4.5mL) 及び H<sub>2</sub>O (4.5mL) に溶解した NaCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O (6.61mg, 2.78mmol) 及び Na<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (7.20mg, 11.1mmol) を添加し、0°C にて 10 分間攪拌した。NaBH<sub>4</sub> (1.75mg, 4.62mmol) を注意深く添加すると、反応混合物は直ちに黒色に変化し、攪拌を 0°C にて 10 分間継続し、水及びエーテルにて加水分解した。更に 0°C にて 10 分間攪拌後、反応混合物をエーテルにて抽出し、食塩水 (2 × 5.0mL) にて洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> にて乾燥させ、珪藻土を通過して渾過した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル/MeOH 5:5 (+0.6% Et<sub>3</sub>N) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アミノ-3-ヒドロキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (VIII) (10.6mg, 5.7%) を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 1.75 (1H, t, J=3.5Hz), 1.97 (1H, m), 2.12 (1H, dd, J=7, 3.5Hz), 2.14-2.28 (4H, m), 2.33 (1H, dd, J=12.5, 7Hz), 3.65 (1H, dd, J=8, 7Hz), 4.10 (2H, q, J=7.1Hz), 5.22 (1H, d, J=12.5Hz), 5.27 (1H, d, J=12.5Hz), 7.38 (5H, m); MS [ISP] 320 (M<sup>+</sup>H<sup>+</sup>);  $\alpha_D^{20}$  -0.56° (c=0.89, CHCl<sub>3</sub>)

【0098】例8

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-オキソビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (IX-1)

DCM (18mL) 中の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-ヒドロキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (VII-1) (9.60mg, 2.78mmol) の溶液に、PCC (2.40g, シリカゲル上の 5.0%) を 0°C にて添加し、攪拌を 23°C にて 20 時間継続した。該反応混合物をシリカゲルカラム上に置き、生成物を DCM にて溶出させて、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-オキソビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (IX-1) (7.46mg, 7.8%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (3H, t, J=7.2Hz), 1.62 (1H, t, J=3.4Hz), 2.29 (1H, m), 2.44 (1H, d, J=7.7, 3.1Hz), 2.55 (1H, d, J=19.2Hz), 2.98

(1H, dd,  $J=19.2, 5.6\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.29 (2H, s), 7.36-7.40 (5H, m); MS [ISP] 361 ( $\text{M}^+ \text{H}_4^+$ ); mp 46-48°C;  $\alpha_{\text{D}}^{20} +210.91^\circ$  ( $c=1.07$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

【0099】例9

(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル6-エチルエステル (X-1)

$\text{EtOH}$  (1.7mL) 及び  $\text{THF}$  (0.5mL) 中の (1S, 2R, 5R, 6S)-2-アジド-3-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル6-エチルエステル (IX-1) (100mg, 0.29mmol) の溶液に、-50°Cにて  $\text{NaBH}_4$  (2.2mg, 0.58mmol) を添加し、攪拌を-50°Cにて4時間攪拌した。該反応混合物を水上に注ぎ、1N  $\text{HCl}$  にて酸性化し、エーテルにて抽出した。飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液、食塩水による洗浄及び  $\text{MgSO}_4$  による乾燥後、粗生成物をヘキサン/ $\text{EtOAc}$  5:1 を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル6-エチルエステル (X-1) (51mg, 51%) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.03-2.18 (3H, m), 2.31-2.48 (2H, m), 2.53 (1H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.21 (1H, bs), 5.26 (2H, s), 7.36-7.40 (5H, m); MS [EI] 300 ( $\text{M}-\text{Et}^+$ )

【0100】例10

(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-アミノ-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-2)

$\text{HOAc}$  (4mL) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (1mL) 中の、(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル6-エチルエステル (X-1) (50mg, 0.145mmol) の溶液を、 $\text{Pd/C}$  (11mg, 1.0%  $\text{Pd/C}$ ) の存在下で、23°Cにて2時間水素添加した。触媒を伊過により除去し、フィルターケークを50%醋酸水溶液にて洗浄した。減圧下での溶媒の除去後、ベージュ色の残渣を10%  $\text{HCl}$  (6.75mL) 中で4時間還流させた。該溶液を23°Cにて冷却し、済過し、水にて洗浄し、乾燥まで蒸発させた。残留する淡黄色固体を  $\text{EtOAc}$  (5mL) 及びブリエンオキシド (2mL) にて溶解し、15分間還流し、ここでアミノ酸が沈殿した。23°Cにて冷却後、生成物を伊別し、エーテルにて洗浄し、乾燥させて、(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-アミノ-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-2)

(2) (24mg, 86%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (250MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  2.05 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 2.1-2.20 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.61 (1H, m), 4.20 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ); MS [ISP] 202 ( $\text{M}^+ \text{H}^+$ ); mp 208°C (dec.);  $\alpha_{\text{D}}^{20} +27.52^\circ$  ( $c=1.03$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ )

【0101】例11

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (XI)

$\text{THF}$  (2.1mL) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (6mL) 中の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (VI-1) (845mg, 2.45mmol) の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (4.11mg, 9.8mmol) を添加し、混合物を23°Cにて18時間攪拌した。ベンジルアルコールをエーテルにて抽出し、水性層を1M  $\text{KHSO}_4$  溶液により酸性化し、固体  $\text{NaC1}$  により飽和させ、 $\text{EtOAc}$  (4×50mL) により抽出し、 $\text{MgSO}_4$  にて乾燥させた。減圧下での溶媒除去後、粗製の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (XI) (581mg, 定量的) を、更なる変換のために十分に純粋な白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (250MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  1.75 (1H, t,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 1.84 (1H, m), 1.92-2.07 (2H, m), 2.15 (1H, dd,  $J=1.2, 7\text{Hz}$ ), 3.87 (1H, bt,  $J=7\text{Hz}$ ); MS [15N] 226 ( $\text{M}-\text{H}^+$ ); mp 124-128°C;  $\alpha_{\text{D}}^{20} -61.48^\circ$  ( $c=0.90$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ )

【0102】例12

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (XII)

粗製の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (XI) (5.15mg, 2.27mmol) を  $\text{MeOH}$  (20mL) にて溶解し、濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.1mL) の存在下で23°Cにて7日間攪拌した。該混合物をエーテルにて希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液、食塩水により洗浄し、及び  $\text{MgSO}_4$  により乾燥させた。減圧下での溶媒除去後、残渣をヘキサン/醋酸エチル 2:1 を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (XII) (5.00mg, 86%) を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.84 (1H, t,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 2.04-2.26 (2H, m), 2.25 (1H, dd,  $J=6.9, 3.0\text{Hz}$ ), 2.37 (1H, dd,  $J=12.5, 7.8\text{Hz}$ ), 3.69 (3H, s), 3.83 (1H, bs,  $J=9\text{Hz}$ ), 3.90 (3H, s); MS [ISP] 273 ( $\text{M}^+ \text{H}_4^+$ );  $\alpha_{\text{D}}^{20} -53.33^\circ$  ( $c=1.11$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

## 【0103】例13

(1S, 2R, 5R, 6S) -2-アジド-3-オキソ-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (XIII)  
 DCM (6mL) 中の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-ヒドロキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (VII) (2.39mg, 0.94mmol) の溶液に、Pd/C (1.13g, シリカゲル上の5%) を0°Cにて添加し、混合物を23°Cにて2日間攪拌した。Pd/Cをシリカゲルカラムを通しての浴過により除去し、ヘキサン/EtOAc 2:1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより純化 (1S, 2R, 5R, 6S) -2-アジド-3-オキソ-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (XII) (1.52mg, 6.4%) を白色固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.64 (1H, t, J=3.4Hz), 2.34 (1H, dd, J=7.7, 5.5, 3.2Hz), 2.46 (1H, dd, J=7.7, 3.1Hz), 2.56 (1H, d, J=19.2Hz), 3.06 (1H, dd, J=19.2, 5.5Hz), 3.71 (3H, s), 3.89 (3H, s); MS (EI) 222 [(M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>]; mp 62-65°C

## 【0104】例14

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-重水素-3-ヒドロキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (XIV) 及び (1S, 2R, 3S, 5R, 6S) -2-アジド-3-重水素-3-ヒドロキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (XV)  
 MeOH (3.8mL) 中の (1S, 2R, 5R, 6S) -2-アジド-3-オキソ-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (XI) (1.23mg, 0.486mmol) 及び無水CeCl<sub>3</sub> (1.20mg, 0.486mmol) の懸濁物を23°Cにて2分間超音波処理し、-7.8°Cに冷却した。NaBD<sub>4</sub> (2.1mg, 0.486mmol) を一度に添加し、該混合物を-50°Cにて30分間攪拌した。反応を、HOAc (約0.5mL) の添加により停止し、23°Cまで加温し、10分間攪拌した。エーテルによる希釈、飽和NaHCO<sub>3</sub>、食塩水による洗浄及びMgSO<sub>4</sub>による乾燥の後、粗生成物をヘキサン/EtOAc 2:1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 2R, 3S, 5R, 6S) -2-アジド-3-重水素-3-ヒドロキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (XI) (4.7mg, 3.8%、より極性の低い生成物) 及び (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-重水素-3-ヒドロキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (XV) (1.5mg, 1.2%、より極性の高い生成物) を共に無色

オイルとして得た。

(XV): <sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.04-2.11 (2H, m), 2.20 (1H, bs), 2.36 (1H, dd, J=6.6, 3.0Hz), 2.45 (1H, dd, J=13, 5.5Hz), 2.56 (1H, t, J=3.1Hz), 3.70 (3H, s), 3.85 (3H, s); MS (ISP) 274 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>); (XIV): <sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.84 (1H, t, J=3.5Hz), 2.07 (1H, dd, J=6.5, 3.5Hz), 2.16 (1H, dd, J=12.5, 5.5Hz), 2.27 (1H, dd, J=6.5, 3.5Hz), 2.33 (1H, s), 2.37 (1H, d, J=12.5Hz), 3.69 (3H, s), 3.90 (3H, s); MS (ISP) 274 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)

## 【0105】例15

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アミノ-3-重水素-3-ヒドロキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-3)  
 HOAc (4mL) 及びH<sub>2</sub>O (0.25mL) 中の、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-重水素-3-ヒドロキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (XIV) (1.5mg, 0.058mmol) の溶液を、Pd/C (5mg, 1.0%Pd/C) の存在下で、23°Cにて18時間水素添加した。触媒を浴過により除去し、触媒を水にて洗浄した。減圧下での溶媒の除去後、ベージュ色の残渣を10%HCl (2mL) 中で4時間還流させた。該溶液を23°Cに冷却し、乾燥まで蒸発させた。残留する淡黄色固体をEtOH (2mL) 及びプロピレンオキシド (0.5mL) に溶解し、1.5分間還流し、ここでアミノ酸が白色の綿毛様物質として沈殿した。23°Cに冷却後、生成物を沪別し、エーテルにて洗浄し、水に取り込んで複結乾燥させて、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アミノ-3-重水素-3-ヒドロキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-3) (9mg, 7.6%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.45 (1H, t, J=3.1Hz), 1.71 (1H, m), 1.79 (1H, dd, J=7, 3.0Hz), 1.94 (1H, d, d, J=12.5Hz), 2.17 (1H, d, J=12.6Hz); MS (IS) NJ 201 [(M-H)<sup>+</sup>] mp >250°C;  $\alpha_{D}^{20} -0.94^{\circ}$  (c=0.32, H<sub>2</sub>O)

## 【0106】例16

(1S, 2R, 3S, 5R, 6S) -2-アミノ-3-重水素-3-ヒドロキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-4)  
 HOAc (2mL) 及びH<sub>2</sub>O (0.5mL) 中の、(1S, 2R, 3S, 5R, 6S) -2-アジド-3-重水素-3-ヒドロキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (XV) (4.7mg, 0.183mmol) の存在下で、23°Cにて18時間水素添加した。触媒を浴過により除去し、触媒を水にて洗浄した。減圧下での溶媒の除去後、ベージュ色の残渣を10%HCl (3mL) 中で4時間還流させた。該溶液を23

℃に冷却し、乾燥まで蒸発させた。残留する淡黄色固体をEtOH (3mL) 及びプロピレンオキシド (1.5mL) に溶解し、15分間温流し、ここでアミノ酸が白色の綿毛様物質として沈殿した。23℃に冷却後、生成物を沪別し、エーテルにて洗浄し、水に取り込んで複数乾燥させて、(1S, 2R, 3S, 5R, 6S) -2-アセチルアミノ-3-重水素-3-ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (1-4) (3.2mg, 8.6%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>O) δ 2.05 (1H, d, J=15Hz), 2.14 (2H, m), 2.23 (1H, dd, J=7, 3.5Hz), 2.60 (1H, d, J=15, 5Hz); MS [ISN] 201 (M-H<sup>+</sup>); mp>250°C;  $\alpha_D^{20}$  +31.26° (c=0.12, H<sub>2</sub>O)

【0107】例17

(1S, 2R, 5R, 6S) -2-アセチルアミノ-3-オキソビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XVI)

チオ酢酸 (6.5mL) 中の (1S, 2R, 5R, 6S) -2-アセチルアミノ-3-オキソビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XVI)

チオ酢酸 (6.5mL) 中の (1S, 2R, 5R, 6S) -2-アセチルアミノ-3-オキソビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (IX) (9.74mg, 2.84mmol) の溶液を、70度にて2日間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ヘキサン-2-ヒドロキシエチル3:2-→1:1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけて、(1S, 2R, 5R, 6S) -2-アセチルアミノ-3-オキソビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジル 6-エチルエステル (XVI) (7.26mg, 7.1%) をピンク色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 1.63 (1H, t, J=3.5Hz), 2.05 (3H, s), 2.32 (1H, dd, d, J=7, 6, 3.5Hz), 2.54 (1H, d, J=19Hz), 2.90 (1H, dd, J=19, 6Hz), 3.06 (1H, dd, J=7, 3.5Hz), 4.12 (2H, m), 5.16 (1H, d, J=12Hz), 5.25 (1H, d, J=12Hz), 7.24-7.35 (5H, m); MS [ISP] 360 (M+H<sup>+</sup>);  $\alpha_D^{20}$  +44.33° (c=0.97, CHCl<sub>3</sub>)

【0108】例18

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アセチルアミノ-3-ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XVII) 及び (1S, 2R, 3S, 5R, 6S) -2-アセチルアミノ-3-ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル (XVIII)

EtOH (2mL) 及びTHF (1mL) 中の (1S, 2R, 5R, 6S) -2-アセチルアミノ-3-オキソビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XVII) (7.7mg, 0.214mmol) の溶液に、LiBH

4 (5mg, 0.23mmol) を-50℃にて添加し、該混合物を-50℃にて45分間攪拌した。反応を1N HCl (約0.5mL) の添加により停止させ、23℃に加温し、10分間攪拌した。酢酸エチルによる希釈、及び飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、食塩水による抽出及びMgSO<sub>4</sub>による乾燥の後、粗生成物をトルエン/アセトン3:1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アセチルアミノ-3-ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル

6-エチルエステル (XVII) (3.3mg, 4.3%、より極性の低い生成物) を無色オイルとして、及び (1S, 2R, 3S, 5R, 6S) -2-アセチルアミノ-3-ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XVIII) (3.5mg, 4.5%、より極性の高い生成物) を白色固体として得た。

(XVI): <sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 1.76 (1H, t, J=3.5Hz), 2.07 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.16 (1H, dd, J=6.1, 3.0Hz), 2.30-2.41 (3H, m), 3.97-4.13 (3H, m), 5.24 (2H, bs), 6.19 (1H, bs), 7.26-7.38 (5H, m); MS [ISP] 362 (M+H<sup>+</sup>);  $\alpha_D^{20}$  -11.24° (c=1.18, CHCl<sub>3</sub>). (XVII): <sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 1.98 (1H, m), 2.05-2.11 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.18 (1H, t, J=3.5Hz), 2.27-2.41 (2H, m), 2.59 (1H, ddd, J=1.3, 7, 5Hz), 4.12 (2H, m), 4.68 (1H, dd, J=7, 5Hz), 5.17 (2H, s), 6.30 (1H, bs), 7.26-7.40 (5H, m); MS [ISP] 362 (M+H<sup>+</sup>); mp 145-147°C;  $\alpha_D^{20}$  +42.44° (c=1.01, CHCl<sub>3</sub>)

【0109】例19

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アセチルアミノ-3-重水素-3-ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XIX) 及び (1S, 2R, 3S, 5R, 6S) -2-アセチルアミノ-3-重水素-3-ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XX)

EtOH (1.9mL) 及びTHF (1.0mL) 中の (1S, 2R, 5R, 6S) -2-アセチルアミノ-3-オキソビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XVI) (1.05mg, 0.292mmol) の溶液に、NaBD<sub>4</sub> (2.4, 5mg, 0.584mmol) -50℃にて添加し、該混合物を-50℃にて90分間攪拌した。反応を、HOAc (約0.5mL) の添加により停止し、23℃まで加温し、10分間攪拌した。酢酸エチルによる希釈後、1N HClを添加し、次いで飽和NaHCO<sub>3</sub>、食塩水による洗浄及びMgSO<sub>4</sub>による乾燥を行った。

減圧下での溶媒の除去後、粗生成物をトルエン／アセトン3:1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-重水素-3-ヒドロキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸2-ベンジルエステル6-エチルエステル(XIX)(4.5mg, 4.3%, より極性の低い生成物)を無色オイルとして、及び(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-重水素-3-ヒドロキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸2-ベンジルエステル6-エチルエステル(XX)(5.0mg, 4.7%, より極性の高い生成物)を白色固体として得た。

(XIX):  $^1\text{H-NMR}$  (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, t,  $J$  = 7.2Hz), 1.98 (1H, m), 1.74 (1H, t,  $J$  = 3.5Hz), 2.04-2.10 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.17 (1H, dd,  $J$  = 7, 2.9Hz), 2.35-2.40 (3H, m), 4.10 (2H, m), 5.24 (2H, s), 6.33 (1H, bs), 7.26-7.37 (5H, m); MS [ISP] 363 (M $^{+}$ ); (XX):  $^1\text{H-NMR}$  (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (3H, t,  $J$  = 7.1Hz), 1.97 (1H, dd,  $J$  = 8, 6.5, 3Hz), 2.04 (3H, s), 2.06 (1H, dd,  $J$  = 13.5, 3.7Hz), 2.17 (1H, t,  $J$  = 3.1Hz), 2.32 (1H, dd,  $J$  = 6.6, 3.0Hz), 2.56 (1H, dd,  $J$  = 13.5, 5Hz), 2.58 (1H, s), 4.09 (2H, m), 5.23 (2H, s), 6.42 (1H, bs), 7.28-7.40 (5H, m); MS [ISP] 363 (M $^{+}$ )

## 【0110】例20

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-ヒドロキシ-3-重水素-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸2-ベンジルエステル6-エチルエステル(XXI)及び(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-ヒドロキシ-3-重水素-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸2-ベンジルエステル6-エチルエステル(XXII)

放射化学的試料は、オプティフェイズ(OptiPhase)「HiSafe<sup>®</sup>」3をシンチャレーションカクテルとして使用し、フック・ウインスペクトラル(wallacInSpectral)1414液体シンチャレーションカウンタを使用して計数した。n-ブチルリチウム(2.00μL, 0.312mmol, ヘキサン中に1.56M)及びN, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(5.2μL, 0.347mmol)を、アルゴン下で三重水素化装置に据え付けられた7.5mLの二首フラスコに移した。横の首の停止コックを閉め、混合物を三重水素ガス密閉気下で2時間43分搅拌した。過剰の三重水素ガスをウランペッダで吸収させ、揮発性成分を凍結乾燥にて除去した。残渣を、1.0 $^{-3}$ ミリバルにて約5分間乾燥させた。フラスコを乾燥窒素ガスで満たし、LiT<sub>2</sub>THF(250μL)に懸濁し、これを横の首のシリコン隔壁(Hamilton #76005)を通してシリングにより添加し

た。次いで、トリメチルボレート(3.5μL, 0.314mmol)を加え、混合物を10分間搅拌した。二首フラスコを三重水素化装置から切り離し、アルゴンを満たしたバーレーンを装着した。THF(250μL)中の(1S, 2R, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-オキソ-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸2-ベンジルエステル6-エチルエステル(XVI)(11.8, 7mg, 0.33mmol)を、60°Cにて添加した。30分間搅拌後、反応を1N HCl(0.31mL)の添加により停止させた。該反応混合物をEt<sub>2</sub>OAcとH<sub>2</sub>Oとの間で分配し、有機相を塩水(1x)にて洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥させた。粗生成物の全<sup>3</sup>H活性は5.18Ciであった。1.5gのリクロップ(lichroprep)S160(2.5-4.0μm)(Merck A rt. 1.09930)を、トルエン／アセトン5:1と共に使用するカラムクロマトグラフィーは、1.152Clの(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-ヒドロキシ-3-重水素-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸2-ベンジルエステル6-エチルエステル(XXI)を、TLC(トルエン／アセトン3:1)にて9.9%の放射化学的純度をもって与えた。質量分光法によれば、比活性は23.9Ci/mmolであった。更に、約2Clの(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-ヒドロキシ-3-重水素-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸2-ベンジルエステル6-エチルエステル(XXII)が単離された。

## 【0111】例21

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アミノ-3-重水素-3-ヒドロキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸(I-3)  
(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-重水素-3-ヒドロキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸2-ベンジルエステル6-エチルエステル(XIX)(15mg, 0.058mmol)を、1.0%HCl(3.7mL)中で6時間還流させた。溶液を23°Cに冷却し、乾燥まで蒸発させた。残った淡黄色の固体をEt<sub>2</sub>OH(3mL)及びプロピレンオキシド(1.6mL)に溶解し、1.5分間還流させ、ここにおいてアミノ酸が白色の綿毛状物質として沈殿した。23°Cに冷却後、生成物を汎別し、エーテルにて洗浄し、水に取り込んで凍結乾燥させて、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アミノ-3-重水素-3-ヒドロキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸(I-3)(1.2mg, 7.1%)を白色固体として得た。分析データは例15と同様。

## 【0112】例22

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-重水素-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸(I-5)

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アセチラミノ-3-ヒドロキシ-3-三重水素-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXI) (5.76mCi) を、1.0%HCl (5mL) 中にて6時間還流した。反応混合物をH<sub>2</sub>O (5mL) にて希釈し、ダウエックス (Dowex) 50WX8 100-200メッシュ陽イオン交換カラム (7.5×70mm) にかけた。該カラムをH<sub>2</sub>O (20mL) により洗浄した。2NNH<sub>4</sub>OH (20mL) による溶出は、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-三重水素-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-5) (28.0Ci) を与えた。TLC (n-BuOH/HOAc/H<sub>2</sub>O 3:1:1) によれば、放射化学的純度は91.7%であった。粗生成物 (5.6mCi) を、μBon dapak C18カラム (3.9×300mm) により移動相としてH<sub>2</sub>O/アセトニトリル95:5 (v/v) を使用し、流速0.8mL/分及び220nmでのUV-検出にて精製した。得られた全H-活性は、4.3mCiであり、TLC (n-BuOH/HOAc/H<sub>2</sub>O 3:1:1) によれば、放射化学的純度は98.1%であった。

## 【0113】例23

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-メトキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXII-1) DCM (2mL) 中の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (VII-1) (3.45mg, 1.0mmol)、2, 6-tert-ブチリビン (1.35mL, 6.0mmol) 及びメチルトリフレート (0.55mL, 5.0mmol) の溶液を、23°Cにて4日間攪拌した。該反応混合物を水上に注ぎ、1N HClにて酸性化し、エーテルにて抽出した。飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、食塩水による洗浄及びMgSO<sub>4</sub>による乾燥後、粗生成物をヘキサン/EtOAc 4:1 を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-メトキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル6-エチルエステル (XXII-1) (2.26mg, 6.3%) を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.77 (1H, t, J=3.5Hz) 2.05-2.18 (2H, m), 2.25 (1H, dd, J=7, 3.5Hz), 2.34 (1H, dd, J=12, 7Hz), 3.28 (3H, s), 3.42 (1H, bt, J=8Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1Hz), 5.25 (1H, d, J=12Hz), 5.34 (1H, d, J=12Hz), 7.30-7.40 (5H, m); MS [EI] 258 [(M+CO<sub>2</sub>Et-N<sub>2</sub><sup>+</sup>)];  $\alpha_{D}^{20}$  -48.02° (c=1.11, CHCl<sub>3</sub>)

## 【0114】例24

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -3-アリルオキシ-2-アジド-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXIII-2) シクロヘキサン (0.7mL) 中の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (VII) (2.00mg, 0.58mmol) 及びアリル2, 2, 2-トリクロロアセトイミダート (0.18mL, 1.16mmol) の溶液に、TfOH (29μL) を添加し、ここにおいて溶液は熱を帯び、攪拌を23°Cにて1時間継続した。該反応混合物を水上に注ぎ、エーテルにて希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、食塩水により洗浄し、及びMgSO<sub>4</sub>により乾燥させた。粗生成物をヘキサン/EtOAc 4:1 を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -3-アリルオキシ-2-アジド-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル6-エチルエステル (XXIII-2) (3.1mg, 1.4%) を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.76 (1H, t, J=3.5Hz), 2.03-2.26 (3H, m), 2.32 (1H, dd, J=12, 7Hz), 3.58 (1H, dd, J=9, 7Hz), 3.92 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.13 (2H, q, J=7.1Hz), 5.10-5.22 (2H, m), 5.25 (1H, d, J=12Hz), 5.34 (1H, d, J=12Hz), 5.75 (1H, m), 7.30-7.42 (5H, m); MS [EI] 284 [(M+CO<sub>2</sub>Et-N<sub>2</sub><sup>+</sup>)];  $\alpha_{D}^{20}$  -17.85° (c=0.50, CHCl<sub>3</sub>)

## 【0115】例25

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-ベンジルオキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXIII-3) シクロヘキサン (2.4mL) 及びDCM (1.2mL) 中の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (VII) (3.05mg, 0.88mmol) 及びベンジル2, 2, 2-トリクロロアセトイミダート (0.2mL, 1.06mmol) の溶液に、TfOH (0.05mL) を添加し、ここにおいて溶液は熱を帯び、攪拌を23°Cにて5時間継続した。該反応混合物を水上に注ぎ、エーテルにて希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、食塩水により洗浄し、及びMgSO<sub>4</sub>により乾燥させた。粗生成物をヘキサン/EtOAc 4:1 を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-ベンジルオキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル6-エチルエステル (XXIII)

-3) (1.02 mg, 2.7%) を黄色オイルとして得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 1.75 (1H, t, J=3.5Hz), 2.06 (1H, m), 2.17-2.31 (3H, m), 3.60 (1H, bt, J=8Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1Hz), 4.42 (1H, d, J=12Hz), 4.57 (1H, d, J=12Hz), 5.23 (1H, d, J=12Hz), 5.34 (1H, d, J=12Hz), 7.15-7.42 (10H, m); MS [IS] 408 [(M+H-N<sub>2</sub>)<sup>+</sup>];  $\alpha_D^{20} + 2.03^{\circ}$  (c=0.99, CHCl<sub>3</sub>)

## 【0116】例26

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -3-アリルオキシ-2-アミノ-ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXIV-2)

THF (3.9mL) 及びH<sub>2</sub>O (0.4mL) 中の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -3-アリルオキシ-2-アジド-ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXII-2) (1.01mg, 0.262mmol) の溶液に、Me<sub>3</sub>P (0.29mL, 0.29mmol) 及びTHF中の1M溶液を添加し、搅拌を23℃にて3時間继续した。反応混合物をエーテルにて希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>、食塩水にて洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥させた。粗生成物をヘキサン/Et<sub>2</sub>OAc 1:1 (少量のEt<sub>2</sub>S-Nを添加) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -3-アリルオキシ-2-アミノ-ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXIV-2) (4.7mg, 5.0%) を明褐色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (3H, t, J=7.1Hz), 1.76 (1H, t, J=3.5Hz), 1.93 (2H, bs), 1.99 (1H, m), 2.07-2.18 (2H, m), 2.31 (1H, dd, J=12.5, 7Hz), 3.45 (1H, bt, J=8Hz), 3.93 (2H, dd, J=6Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1Hz), 5.10-5.35 (4H, m), 5.78 (1H, m), 7.28-7.38 (5H, m); MS [IS] 360 [(M+H)<sup>+</sup>];  $\alpha_D^{20} - 10.67^{\circ}$  (c=1.00, CHCl<sub>3</sub>)

## 【0117】例27

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アミノ-3-ベンジルオキシ-ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXIV-3)

THF (4mL) 及びH<sub>2</sub>O (0.4mL) 中の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-ベンジルオキシ-ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXII-3) (1.20mg, 0.276mmol) の溶液に、Me<sub>3</sub>P (0.30mL, 0.30mmol) 及びTHF中の1M溶液を添加し、搅拌を23℃にて4時間继续した。反応混合物をエーテルにて希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>、食塩水にて洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥させた。粗

生成物をヘキサン/Et<sub>2</sub>OAc 1:1 (少量のEt<sub>2</sub>S-Nを添加) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アミノ-3-ベンジルオキシ-ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXIV-3) (5.8mg, 5.1%) を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23 (3H, t, J=7.1Hz), 1.72 (1H, t, J=3.5Hz), 1.93 (2H, bs), 2.00 (1H, m), 2.10 (1H, dd, J=7, 3.5Hz), 2.19 (1H, m), 2.27 (1H, dd, J=12, 7Hz), 3.46 (1H, dd, J=8, 7Hz), 4.10 (2H, q, J=7.1Hz), 4.47 (2H, s), 5.20 (1H, d, J=12Hz), 5.30 (1H, d, J=12Hz), 7.18-7.42 (10H, m); MS [IS] 410 [(M+H)<sup>+</sup>];  $\alpha_D^{20} + 3.54^{\circ}$  (c=0.90, CHCl<sub>3</sub>)

## 【0118】例28

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アミノ-3-メトキシ-ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-7)

HOAc (8mL) 及びH<sub>2</sub>O (2mL) 中の、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-メトキシ-ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXII-1) (2.14mg, 0.56mmol) の溶液を、Pd/C (3.5mg, 1.0%Pd/C) の存在下で、23℃にて18時間水素添加した。触媒を汎過により除去し、フィルターケーを50%酢酸水溶液にて洗浄した。減圧下での溶媒の除去後、ベージュ色の残渣を1.0%HCl (1.5mL) 中で4時間還流させた。該溶液を23℃に冷却し、汎過し、水にて洗浄し、乾燥まで蒸発させた。残留する淡黄色固体をEt<sub>2</sub>OH (1.0mL) 及びアロビレンオキシド (5.6mL) に溶解し、1.5分間還流し、ここでアミノ酸が沈殿した。23℃に冷却後、生成物を汎別し、エーテルにて洗浄し、乾燥させて、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アミノ-3-メトキシ-ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-7) (1.00mg, 7.4%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.86 (1H, t, J=3.5Hz), 2.04-2.23 (3H, m), 2.50 (1H, dd, J=12, 7Hz), 3.29 (3H, s), 3.62 (1H, bt, J=8Hz); MS [IS] 214 [(M-H)<sup>+</sup>]; mp >250°C;  $\alpha_D^{20} - 13.84^{\circ}$  (c=1.01, H<sub>2</sub>O)

## 【0119】例29

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アミノ-3-プロポキシ-ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-8)

HOAc (0.75mL) 及びH<sub>2</sub>O (0.25mL) 中の、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アリルオキシ-2-アジド-ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エ

チルエステル (XXII-2) (28mg, 0.073mmol) の溶液を、Pd/C (3mg, 1.0%Pd/C) の存在下で、23°C にて 18 時間水素添加した。触媒を沪過により除去し、フィルターケーキを 50%エタノール水溶液にて洗浄した。減圧下での溶媒の除去後、ベージュ色の残渣を 1.0%HCl (1.25mL) 中で 4 時間還流させた。該溶液を 23°C に冷却し、乾燥まで蒸発させた。残留する淡黄色固体を EtOH (1mL) 及びプロピレンオキシド (0.5mL) に溶解し、10 分間還流し、ここでアミノ酸が沈殿した。23°C に冷却後、生成物を沪別し、エーテルにて洗浄し、乾燥させて、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アミノ-3-プロポキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-8) (1.3mg, 7.2%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, D<sub>2</sub>O) δ 0.81 (1H, t, J=7.5Hz), 1.48 (2H, m), 1.84 (1H, m), 2.16 (3H, m), 2.26 (1H, d, J=12, 7Hz), 3.43 (2H, m), 3.73 (1H, bt, J=8Hz); MS (ISN) 242 [(M-H)<sup>+</sup>]; mp >250°C;  $\alpha_{D}^{20} -3.72$  (c=0.19, H<sub>2</sub>O)

## 【0120】例30

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -3-アリルオキシ-2-アミノビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-9)

THF (4mL)、H<sub>2</sub>O (2mL) 及び MeOH (0.4mL) 中の、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -3-アリルオキシ-2-アミノビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-9)

6-エチルエステル (XXIV-2) (4.7mg, 0.131mmol) 及び L<sub>1</sub>OH · H<sub>2</sub>O (1.5mg, 0.357mmol) の溶液を、23°C にて 3.6 時間攪拌した。溶液を濃 HCl にて酸性化し、乾燥まで蒸発させた。残留する淡黄色固体を EtOH に懸濁し、沪過し、更なる EtOH にて洗浄し、沪液を乾燥まで蒸発させた。残渣を EtOH (1mL) 及びプロピレンオキシド (1mL) に溶解し、3 分間還流し、ここでアミノ酸が沈殿した。23°C に冷却後、生成物を沪別し、エーテルにて洗浄し、乾燥させて、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -3-アリルオキシ-2-アミノビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-9) (1.9mg, 5.9%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.48 (1H, t, J=3.5Hz), 1.78 (2H, m), 1.98 (1H, ddd, J=12.5, 8, 3.5Hz), 2.27 (1H, dd, J=12.5, 7Hz), 3.44 (1H, bt, J=7.5Hz), 3.97 (2H, m), 5.13-5.26 (2H, m), 5.82 (1H, ddt, J=18, 11, 6Hz); MS (ISN) 240 [(M-H)<sup>+</sup>]; mp >250°C;  $\alpha_{D}^{20} -10.62^{\circ}$  (c=0.40, H<sub>2</sub>O)

## 【0121】例31

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アミノ-3-ベンジルオキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-10)

THF (4mL)、H<sub>2</sub>O (2mL) 及び MeOH (0.4mL) 中の、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アミノ-3-ベンジルオキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXIV-3) (5.0mg, 0.122mmol) 及び L<sub>1</sub>OH · H<sub>2</sub>O (1.3mg, 0.30mmol) の溶液を、23°C にて 3.6 時間攪拌した。溶液を濃 HCl にて酸性化し、乾燥まで蒸発させた。残留する淡黄色固体を EtOH に懸濁し、沪過し、更なる EtOH にて洗浄し、沪液を乾燥まで蒸発させた。残渣を EtOH (1mL) 及びプロピレンオキシド (1mL) に溶解し、3 分間還流し、ここでアミノ酸が沈殿した。23°C に冷却後、生成物を沪別し、エーテルにて洗浄し、乾燥させて、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アミノ-3-ベンジルオキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-10) (2.6mg, 7.2%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.57 (1H, t, J=3.5Hz), 1.97 (2H, m), 2.13 (1H, ddd, J=12.5, 8, 3.5Hz), 2.35 (1H, dd, J=12.5, 7Hz), 3.73 (1H, dd, J=8, 7Hz), 4.51 (2H, s), 7.36 (5H, m); MS (ISN) 290 [(M-H)<sup>+</sup>]; mp >250°C;  $\alpha_{D}^{20} -5.69^{\circ}$  (c=0.25, H<sub>2</sub>O)

## 【0122】例32

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXV)

DCM (1.9mL) 中の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-ヒドロオキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (VII-1) (5.18mg, 1.5mmol) 及びビリジン (0.36mL, 4.5mmol) の溶液に、DCM (1.4mL) 中の無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.37mL, 2.25mmol) を 7.8°C にて添加し、該混合物が 0°C に達することを許容した。該反応混合物をエーテルにて希釈し、水上に注ぎ、飽和 CuSO<sub>4</sub> 溶液及び食塩水にて抽出し、次いで Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> にて乾燥させた。減圧下での溶媒の除去後、粗生成物をヘキサン/EtOAc 4:1 を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXV) (5.74mg, 8.6%) を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 1.84 (1H, t, J=3.5Hz), 2.17 (1H, m), 2.34 (1H, d, d, J=7, 3.5Hz), 2.53 (2H, m), 4.15 (2H, q, J=7.1Hz), 4.58 (1H, bt, J=8Hz), 5.26 (1H, d, J=12Hz), 5.41 (1H, d, J=12Hz), 7.39 (5H, s); MS (ISP) 495

(M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>);  $\alpha_D^{20} -17.30^\circ$  (c=1.09, CHCl<sub>3</sub>)

【0123】例33

(1S, 2R, 5R, 6S) -2-アジド-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXVI-1)

THF (5, 7mL) 中の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -2-アジド-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXV) (1, 3.6g, 2, 8.5mmol) の溶液に、D B U (0, 4.7mL, 3, 1.3mmol) を添加し、混合物を 50°C にて 3 時間搅拌した。酢酸エチルによる希釈後、溶液を 1N HCl 溶液、飽和 nA HCO<sub>3</sub> 溶液及び食塩水にて洗浄し、次いで MgSO<sub>4</sub> にて乾燥させた。減圧下での溶媒の除去は、粗製の (1S, 2R, 5R, 6S) -2-アジド-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXVI) (5.66mg, 6.1%) を褐色がかったオイルとして与え、これは更なる変換のために十分に純粹であった。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 1.76 (1H, t, J=3.5Hz) 2.59 (1H, dt, J=7, 3.5Hz) 2.67 (1H, dd, J=7, 3.5, 2Hz), 4.14 (2H, q, J=7.1Hz), 5.27 (2H, s), 5.53 (1H, d, J=5.5Hz) 6.25 (1H, dd, J=5.5, 2Hz), 7.37 (5H, s); MS [ISP] 345 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>);  $\alpha_D^{20} -183.54^\circ$  (c=1.08, CHCl<sub>3</sub>).

【0124】例34

(1S, 2R, 5R, 6S) -2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXVI-1)

THF (4, 5mL) 及び H<sub>2</sub>O (0, 5mL) 中の (1S, 2R, 5R, 6S) -2-アジド-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXVI) (6.6mg, 0, 2.02mmol) の溶液に、ポリマー支持 PPh<sub>3</sub> (13.0mg, 0, 4.04mmol, 3, 1mmol/g) を添加し、混合物を 60°C にて 1.9 時間搅拌した。樹脂を汎別し、DCM にて洗浄した。減圧下での溶媒の除去は、黄色オイルを残し、これをヘキサン/酢酸エチル 1:3 を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、(1S, 2R, 5R, 6S) -2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXVII) (1.9mg, 3.1%) を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 1.55 (1H, t, J=2.9Hz), 1.78 (2H, bs), 2.53 (2H, m), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 5.21 (2H, s), 5.37 (1H, d, J=5.3Hz), 6.07 (1H, dd, J=5.3, 2Hz), 7.35

(5H, s); MS [ISP] 302 (M+H<sup>+</sup>);  $\alpha_D^{20} -322.98$  (c=0.77, CHCl<sub>3</sub>).

【0125】例35

(1S, 2R, 5R, 6S) -2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 (I-10)

THF (2mL)、H<sub>2</sub>O (0, 5mL) 及び MeOH (0, 2mL) 中の、(1S, 2R, 5R, 6S) -2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXVII) (1.9mg, 0, 0.63mmol) 及び LiOH·H<sub>2</sub>O (8mg, 0, 1.9mmol) の溶液を、23°C にて 1.0 時間搅拌した。溶液を濃 HCl にて酸性化し、乾燥まで蒸発させた。残留する淡黄色固体を EtOH にて懸濁し、渾過し、更なる EtOH にて洗浄し、溶液を乾燥まで蒸発させた。残渣を EtOH (1mL) 及びプロピレンオキシド (1mL) に溶解し、3 分間還流し、ここでアミノ酸が沈殿した。23°C にて冷却後、生成物を渾別し、エーテルにて洗浄し、乾燥させて、(1S, 2R, 5R, 6S) -2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 (I-10) (1.1mg, 9.5%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  1.59 (1H, t, J=3Hz), 2.32 (1H, m), 2.60 (1H, m), 5.44 (1H, d, J=5.5Hz), 6.37 (1H, dd, J=5.5, 2Hz); MS [ISN] 182 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp>250°C

【0126】例36

(1S, 2R, 5R, 6S) -2-アミノ-3, 4-ジ三重水素-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 (I-B)

放射化学的試料は、SafeTron-150 をシンチレーションカクテルとして使用し、バーソルド (Berthold) BF50 2.0 液体シンチレーションカウンタにて計数した。EtOH (0, 5mL) 及び H<sub>2</sub>O (0, 5mL) 中の (1S, 2R, 5R, 6S) -2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 (I-10) (4, 4mg, 2.0  $\mu$ mol) の溶液を、Pd/C (1.1g, 活性炭上に 1.0% Pd) の存在下に、三重水素ガス雰囲気下で 23°C にて 1 時間搅拌した。過剰の三重水素ガスをウランベッドに再吸収させ、溶媒を凍結乾燥除去した。残渣を EtOH (0, 5mL) 及び H<sub>2</sub>O (0, 5mL) に 3 回取り入れ、一時に搅拌し、不安定に結合する三重水素の除去を確実にするために凍結乾燥させた。残渣を EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 に懸濁し、触媒を 0, 4.5  $\mu$ mol Millex-HA カートリッジを通して渾過することにより除去した。粗生成物の全活性は 7.18  $\mu$ Ci であった。TLC [n-BuOH/HOAc/H<sub>2</sub>O 3:1:1] による放射化学的純度は、94.3% であった。粗生成物の一部 (7.2  $\mu$ Ci) を、ヌクレオシル C 8 カラム (5  $\mu$ m, 4  $\times$  250 mm) により、移動相として 25 mM

$\text{KH}_2\text{PO}_4$  溶液を使用し、流速 0.5 mL/分及び 22.0 mL/分での UV-検出にて精製した。移動相から緩衝塩を除去するために、試料を SP-セファデックス陽イオン交換カラム (10 × 115 mm,  $\text{H}^+$  型) にかけた。カラムを  $\text{H}_2\text{O}$  (2.0 mL) にて洗浄し、化合物を 2N  $\text{NH}_4\text{OH}$  にて溶出し、その間、5 分間の分画を集めた。 $^3\text{H}$ -活性を含む分画 6 及び 7 を集め、約 2.5 ミリペルルにおける蒸発によって体積を約 2 mL まで減少させた。試料を  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O} 1:1$  にて 20 mL まで希釈した。得られた全活性は 3.7.5 mCi であった。TLC ( $\text{n-BuOH}/\text{HOAc}/\text{H}_2\text{O} 3:1:1$ ) によれば、放射化学的純度は 98.3% であった。質量分光法により決定された比活性は 3.5 Ci/mmol であった。

## [0127] 例 3-7

(1S, 2R, 3S, 5R, 6S) -2, 3-ジアジド-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXVII-1)

DMF (0.8 mL) 中の (1S, 2R, 3S, 5R, 6S) -2-アジド-3-トリフォルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXV) (2.00 mg, 0.48 mmol) の溶液に、 $\text{NaNO}_2$  (1.87 mg, 2.88 mmol) を添加し、混合物を 8 °C にて 1 時間攪拌した。23 °C に冷却後、反応物を水上に注ぎ、酢酸エチルにより抽出し、食塩水により洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  により乾燥させた。減圧下での溶媒の除去は、粗製の (1S, 2R, 3S, 5R, 6S) -2-ジアジド-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXVII) を残し、これは約 12% の (1S, 2R, 5R, 6S) -2-アジド-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXVI) が夾雜し、これは混合物を、アセトン (1.5 mL) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (3 mL) 中の  $\text{OsO}_4$  ( $\text{t-BuO}_2$  中の 2.5% 溶液 3滴)、NMO (18 mg, 0.162 mmol) と、23 °C にて 24 時間反応させることにより除去された。亜硫酸ナトリウム (約 150 mg) にて反応停止後、反応物を水上に注ぎ、 $\text{EtOAc}$  (3 × 50 mL) により抽出し、

$\text{MgSO}_4$  にて乾燥させた。減圧下での溶媒除去後、残渣を、ヘキサン/酢酸エチル 4:1 を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して (1S, 2R, 3S, 5R, 6S) -2-ジアジド-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXVIII) (8.1 mg, 4.9%) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.97 (1H, m), 2.02 (1H, d,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 2.32-2.40 (2H, m), 2.48 (1H, dd,  $J=15, 7.5, 5\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.20 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 5.28 (2H, s), 7.39 (5H, s); MS [M+ $\text{NH}_4^+$ ] 388 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ );  $\alpha_{\text{D}}^{20} -5.671^{\circ}$  ( $c=1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

## [0128] 例 3-8

(1S, 2R, 3S, 5R, 6S) -2, 3-ジアミノ-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-12)

$\text{HOAc}$  (3.8 mL) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (0.95 mL) 中の、(1S, 2R, 3S, 5R, 6S) -2-ジアジド-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXVII-1) (4.5 mg, 0.122 mmol) の溶液を、 $\text{Pd/C}$  (1.2 mg, 1.0%  $\text{Pd/C}$ ) の存在下で、23 °C にて 18 時間水素添加した。触媒を浮過により除去し、フィルターケーキを水にて洗浄した。減圧下での溶媒の除去後、褐色の残渣を 10%  $\text{HCl}$  (8.9 mL) 中で 4 時間還流させた。該溶液を 23 °C に冷却し、浮過し、水にて洗浄し、乾燥まで蒸発させた。残留するペーブル色の固体を  $\text{EtOH}$  (7.1 mL) 及びプロビレンオキド (3.8 mL) に溶解し、1.5 分間還流し、ここでアミノ酸が沈殿した。23 °C に冷却後、生成物を浮別し、エーテルにて洗浄し、乾燥させて、(1S, 2R, 3S, 5R, 6S) -2, 3-ジアミノ-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-12) (1.9 mg, 7.9%) をペーブル固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.80 (1H, t,  $J=3\text{Hz}$ ), 2.00 (1H, dd,  $J=15, 5\text{Hz}$ ), 2.10 (1H, m), 2.15 (1H, dd,  $J=5, 3\text{Hz}$ ), 2.82 (1H, dd,  $J=15, 10, 5\text{Hz}$ ), 4.07 (1H, dd,  $J=10, 5\text{Hz}$ ); MS [M+ $\text{NH}_4^+$ ] 199 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ );  $\alpha_{\text{D}}^{20} +9.50^{\circ}$  ( $c=0.29$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ )

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7  
// C07M 5:00  
9:00

識別記号

F I

(参考)

(72)発明者 フィリップ・ニコラ・ユグニン-ヴィル  
ショー  
スイス国、ツェーハー-4410 リースタ  
ル、ズイッヒテルンシュトラーセ 41  
(72)発明者 ヴァンサン・ミュッテル  
フランス国、エフ-68100 ミュルーズ  
プラス・デ・マレショー 15

(72)発明者 ハインツ・シュターデラー  
スイス国、ツェーハー-4310 ラインフェ  
ルデン、ヴァルトホフシュトラーセ 37  
(72)発明者 トーマス・ヨハネス・ヴォルタリンク  
ドイツ連邦共和国、デ-79576 ヴァイ  
ル・アム・ライン、リードリッシュトラーセ  
13